

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 49/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/01140 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Januar 1994 (20.01.94)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/01705 (22) Internationales Anmeldedatum: 2. Juli 1993 (02.07.93) (30) Prioritätsdaten: 02090/92-3 3. Juli 1992 (03.07.92) CH (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Postfach 100310, D-48403 Konstanz (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : LINDER, Rudolf [AT/DE]; Felchengang 22, D-78464 Konstanz (DE). BEL- LER, Klaus-Dieter [DE/DE]; Franz-Moser-Str. 5, D- 78465 Konstanz (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, CA, CZ, DE, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: ECHOGRAPHIC CONTRAST AGENT COMPOSITION (54) Bezeichnung: ECHOKONTRASTMITTELZUBEREITUNG (57) Abstract Micro-gas bubble compositions reconstitutable in aqueous systems and useful as echographic contrast agents are prepared by lyophilising aqueous emulsions which contain parenterally acceptable emulsifiers, apolar liquids and lipid-soluble or water-insoluble builders. These lyophilisates are characterised by a remarkable storage stability and when reconstituted with water they produce microbubble-containing echographic contrast agents characterised by microbubbles having a very small diameter and a surprisingly high stability.		
(57) Zusammenfassung Es werden in wässrigen Systemen rekonstituierbare Mikrogasbläschen-Zubereitungen zur Verwendung als Echokontrastmittel angegeben, erhältlich durch Lyophilisierung von wässrigen Emulsionen enthaltend parenteral verträgliche Emulgatoren, apolare Flüssigkeiten und lipidlösliche oder wasserunlösliche Gerüstbildner. Die angegebenen Lyophilisate zeichnen sich durch eine hervorragende Lagerstabilität aus und ergeben bei der Rekonstitution mit Wasser Mikrobälchen enthaltende Echokontrastmittel, die sich durch einen sehr geringen Durchmesser der Mikrobälchen und deren überraschend hohe Stabilität auszeichnen.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NE	Niger
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IE	Irland	PT	Portugal
BY	Belarus	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slowakische Republik
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Lettland	TC	Togo
CZ	Tschechische Republik	MC	Monaco	UA	Ukraine
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	ML	Mali	UZ	Usbekistan
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam

- 1 -

Echokontrastmittelzubereitung

Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft in wäßrigen Systemen rekonstituierbare Mikrogasbläschen-Zubereitungen zur Verwendung als Echokontrastmittel.

Stand der Technik

Da Ultraschall von in Flüssigkeiten suspendierten Gasbläschen stark reflektiert wird, wurden als Kontrastmittel für die Ultraschalldiagnostik schon frühzeitig wäßrige Zubereitungen vorgeschlagen, die stabilisierte Mikrogasbläschen enthalten. Mikrogasbläschen lassen sich in wäßrigen Zubereitungen durch Herabsetzung der Oberflächenspannung, d.h. durch Zusatz geeigneter Tenside stabilisieren.

In der EP-B-0077752 wird angegeben, daß wäßrige Lösungen, die ein Tensid oder ein Tensidgemisch und zusätzlich eine Viskositätserhöhende Substanz enthalten, vorteilhafte kontrasterzeugende Eigenschaften aufweisen.

In der WO 91/12283 wird die Herstellung von gasgefüllten Mikrokapseln angegeben, wonach um einen flüssigen oder festen Kern eine Hülle produziert wird und nach Entfernung des Kerns die Hülle chemisch oder durch Hitze gehärtet wird.

In der Praxis ist es wünschenswert, Zubereitungen zur Verfügung zu haben, die in rekonstituierbarer Form, d. h. als in Wasser oder wässrigen Lösungen aufnehmbare Pulver, bereitgestellt werden können, die nach der Rekonstitution direkt verabreicht werden können, ohne daß noch Gas eingearbeitet zu werden braucht.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß in wäßrigen Systemen rekonstituierbare Echokontrastmittelzubereitungen erhalten werden, indem man wässrige Emulsionen enthaltend parenteral verträgliche Emulgatoren, apolare

- 2 -

Flüssigkeiten und lipidlösliche oder wasserunlösliche Gerüstbildner lyophilisiert. Die erhaltenen Lyophilisate zeichnen sich durch eine hervorragende Lagerstabilität aus und ergeben bei der Rekonstitution mit Wasser Mikrobläschen enthaltende Echokontrastmittel, die sich durch einen sehr geringen Durchmesser der Mikrobläschen und deren überraschend hohe Stabilität auszeichnen. Die erfindungsgemäßen Echokontrastmittel eignen sich aufgrund des geringen Durchmessers der Mikrobläschen und deren großer Stabilität nicht nur zu einer sehr detailreichen Darstellung des linken Herzens, sondern auch zur Darstellung kleiner Volumina wie beispielsweise zur Diagnose peripherer Gefäße.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind daher in wäßrigen Systemen rekonstituierbare Mikrogasbläschen-Zubereitungen zur Verwendung als Echokontrastmittel, erhältlich durch Lyophilisierung von wässrigen Emulsionen enthaltend parenteral verträgliche Emulgatoren, apolare Flüssigkeiten und lipidlösliche oder wasserunlösliche Gerüstbildner.

Weitere Gegenstände ergeben sich aus den Patentansprüchen.

Für die erfindungsgemäßen Zwecke werden unter parenteral verträglichen Emulgatoren vor allem Phospholipide und Poloxamere verstanden. Die parenteral verträglichen Emulgatoren sind in den wässrigen Emulsionen in einer Menge von 0,5 bis 10 Prozent, vorzugsweise 2 bis 6 Prozent enthalten. Als Poloxamere (Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere) werden solche mit einem mittleren Molekulargewicht von 8350 bis 14000 bevorzugt. Poloxamere sind z.B. unter dem Warenzeichen Pluronic® (Wyandotte Chemicals Corp.) im Handel erhältlich. Prozentangaben beziehen sich jeweils auf Gewicht/Volumen.

Als Phospholipide kommen Phosphatidylglycerole, Phosphatidylinositole, Phosphatidylethanolamine und Phosphatidylserine und deren Lysoformen in Frage. Unter Lysoformen werden negativ geladene Phospholipide verstanden, die nur einen Acylrest enthalten. Bevorzugt sind Lysoformen der negativ geladenen Phospholipide, bei denen die Acylgruppe am Sauerstoff des Kohlenstoffatoms 1 des Glycerinmoleküls gebunden ist. Vorzugsweise werden die Po-

- 3 -

loxameren erfindungsgemäß in Kombination mit einem Phospholipid eingesetzt.

Als apolare Flüssigkeiten kommen erfindungsgemäß beispielweise Petrolether und fluorierte oder chlorierte Kohlenwasserstoffe in Frage. Bevorzugt sind apolare Flüssigkeiten mit einem Kochpunkt zwischen 30 und 65°C. Bevorzugte apolare Flüssigkeiten sind Methylenchlorid und Petrolether. In den wäßrigen Emulsionen sind die apolaren Flüssigkeiten in einer Menge von 1 bis 50 Prozent, vorzugsweise 8 bis 25 Prozent enthalten.

Unter lipidlöslichen oder wasserunlöslichen Gerüstbildnern werden erfindungsgemäß Stoffe wie Cholesterin oder Cyanacrylate verstanden, wobei Cholesterin bevorzugt ist. Die Gerüstbildner sind in den wäßrigen Emulsionen in einer Menge von 0,05 bis 10 Prozent, vorzugsweise 0,1 bis 5 Prozent enthalten.

Gewünschtenfalls können in den erfindungsgemäßen Zubereitungen noch übliche Hilfsstoffe wie Saccharide, Zuckeralkohole oder Natriumchlorid enthalten sein. Als Saccharid wird Saccharose bevorzugt. Als Zuckeralkohol wird vorzugsweise Mannit verwendet. Als besonders gut geeignet zur Einstellung der Isotonie der erfindungsgemäßen Zubereitungen haben sich Glycerin, Mannit und Ammoniumsalze von Aminosäuren, vorzugsweise Glycin, erwiesen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen zeichnen sich gegenüber dem Stand der Technik dadurch aus, daß sie nach der Rekonstitution Mikrogasbläschen mit hoher Stabilität enthalten, die einen lang anhaltenden Kontrast erzeugen und sich ausgezeichnet auch zur Linksherzdarstellung und sogar zur Darstellung peripherer Gefäße eignen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen ist unproblematisch. Zweckmäßigerweise löst man das Poloxamer, gewünschtenfalls zusammen mit einem Hilfsstoff wie Mannit in Wasser. Die Gerüstsubstanz, z. B. Cholesterin, wird zusammen mit einem geeigneten Emulgator, wie z. B. Phosphatidylglycerol, in dem apolaren Lösungsmittel gelöst. Die wässrige Phase wird so dann unter starkem Rühren in die Lipidphase eingetragen. Erforderlichenfalls wird anschließend homogenisiert, bis eine Teilchengröße von weniger als 4 μm , vorzugsweise weniger als 2 μm , erreicht ist. Besonders bevorzugt

- 4 -

sind Teilchengrößen in der Größenordnung von bis zu 0,5 μm . Man füllt die erhaltene Emulsion in Vials und lyophilisiert auf übliche Weise.

Besonders hervorzuheben ist, daß die erfindungsgemäßen Zubereitungen wegen ihrer im Vergleich zum Stand der Technik erhöhten Ergiebigkeit niedriger dosiert werden können.

Herstellungsbeispiel

1. Man löst 30,0 g Poloxamer 188 und 54,0 g Mannit in 800 ml Wasser für Injektionszwecke. 30,0 g Phosphatidylglycerol und 20,0 g Cholesterin werden in 100,0 g Petrolether gelöst. Die wässrige Phase wird unter starkem Rühren in die Lipidphase eingetragen. Man füllt mit Wasser zur Injektion auf 1 Liter auf. Es wird anschließend so lange homogenisiert, bis eine Teilchengröße von weniger als 4 μm erreicht ist. Die erhaltene Emulsion wird in Vials abgefüllt und lyophilisiert.

2. Man löst in 700 ml Wasser für Injektionszwecke bei 50 bis 60°C 35,0 g Poloxamer 188, 25,0 g Dimyristoylphosphatidylglycerol und 100,0 g Saccharose. In einer Mischung aus 140 g Petrolether und 60,0 g Dichlormethan werden 10,0 g Cholesterin gelöst. Die wäßrige Phase wird unter starkem Rühren in die Lipidphase eingetragen. Man füllt mit Wasser für Injektionszwecke auf einen Liter auf. Die Emulsion wird homogenisiert, bis die Teilchengröße der inneren Phase $<4 \mu\text{m}$ (bevorzugt $<500 \text{ nm}$) ist. Die erhaltene Emulsion wird in Vials abgefüllt und lyophilisiert.

Aus den durchgeführten Untersuchungen ergibt sich, daß die erfindungsgemäßen Echokontrastmittel im Gegensatz zu den Echokontrastmitteln nach dem Stand der Technik lungengängig sind und sich daher ausgezeichnet zur Linksherzdiagnostik eignen. Die Anwendbarkeit der Ultraschallbildgebung in der Herzdiagnostik und der Diagnostik peripherer Gefäße wird durch die erfindungsgemäßen Echokontrastmittel erheblich erweitert. Besonders hervorzuheben ist hierbei, daß bei der Rekonstitution kein zusätzliches Gas eingebracht werden muß.

Patentansprüche

1. In wäßrigen Systemen rekonstituierbare Mikrogasbläschen-Zubereitungen zur Verwendung als Echokontrastmittel, erhältlich durch Lyophilisierung von wäßrigen Emulsionen enthaltend parenteral verträgliche Emulgatoren, apolare Flüssigkeiten und lipidlösliche oder wasserunlösliche Gerüstbildner.
2. Mikrogasbläschen-Zubereitungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als parenteral verträgliche Emulgatoren Phospholipide und/oder Poloxamere enthalten sind.
3. Mikrogasbläschen-Zubereitungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß Phosphatidylglycerol und/oder Poloxamer 188 enthalten sind.
4. Mikrogasbläschen-Zubereitungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Gerüstbildner Cholesterin und/oder Cyanacrylate enthalten sind.
5. Mikrogasbläschen-Zubereitungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als apolare Flüssigkeiten Petrolether und/oder fluorierte bzw. chlorierte Kohlenwasserstoffe eingesetzt werden.
6. Mikrogasbläschen-Zubereitungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der wässrigen Emulsion 0,5 bis 10, vorzugsweise 2 bis 6 Prozent (Gewicht/Volumen) parenteral verträgliche Emulgatoren enthalten sind.
7. Mikrogasbläschen-Zubereitungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der wäßrigen Emulsion 0,05 bis 10, vorzugsweise 0,1 bis 5 Prozent (Gewicht/Volumen) Gerüstbildner enthalten sind.
8. Mikrogasbläschen-Zubereitungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der wässrigen Emulsion 1 bis 50, vorzugsweise 8 bis 25 Prozent (Gewicht/Volumen) apolare Flüssigkeit enthalten sind.
9. Mikrogasbläschen-Zubereitungen nach Anspruch 1 erhältlich durch Lyophilisierung einer wäßrigen Emulsion enthaltend 3 Prozent Poloxamer 188, 3 Prozent Phosphatidylglycerol, 2 Prozent Cholesterin, 10 Prozent Petrolether und 54 Prozent Mannit.

- 6 -

10. Verfahren zur Herstellung von Mikrogasbläschen-Zubereitungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man den parenteral verträglichen Emulgator in Wasser löst, die Gerüstsubstanz zusammen mit einem geeigneten Emulgator in dem apolaren Lösungsmittel löst, die wäßrige Phase unter starkem Rühren in die nichtwäßrige Phase einträgt, homogenisiert bis eine Teilchengröße von weniger als 2 μm erreicht ist, die erhaltene Emulsion in Vials abfüllt und lyophilisiert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 93/01705

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. 5 A61K49/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl. 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US,A,4 684 479 (J. S. D'ARRIGO) 4 August 1987 see column 1, line 32 - line 38 see column 2; claims	1-10
Y	EP,A,0 077 752 (SCHERING A.G.) 27 April 1983 cited in the application see page 7, line 25 - line 38 see page 8, line 9 - line 18; claims	1-10
X,Y	WO,A,91 12823 (DELTA BIOTECHNOLOGY) 5 September 1991 see page 3, paragraph 1; claims 1,11; examples 3,4	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 October 1993 (26.10.93)

Date of mailing of the international search report

08 November 1993 (08.11.93)

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office
Facsimile No

Authorized officer:

Telephone No

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 93/01705

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 85, No. 4, 26 July 1976, Columbus, Ohio, US; abstract No. 25402a, "Long-acting drug particles." see abstract & JP,A,51 026 213 (TANABE SEIYAKU CO.) 4. March 1976 & ,A,</p> <p>-----</p>	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

onal Application No
PCT/EP 93/01705

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-4684479	04-08-87	NONE	
EP-A-0077752	27-04-83	DE-A- 3141641	28-04-83
		AU-B- 558152	22-01-87
		AU-A- 8916382	21-04-83
		CA-A- 1199577	21-01-86
		JP-B- 4043889	20-07-92
		JP-A- 58079930	13-05-83
		US-A- 4466442	21-08-84
WO-A-9112823	05-09-91	EP-A- 0516732	09-12-92
		GB-A- 2256183	02-12-92
		JP-T- 5504573	15-07-93
JP-A-51026213	04-03-76	NONE	
-A-		FR-A- 1336182	
		GB-A- 102853	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Aktenzeichen

PCT/EP 93/01705

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 A61K49/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 5 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US,A,4 684 479 (J. S. D' ARRIGO) 4. August 1987 siehe Spalte 1, Zeile 32 - Zeile 38 siehe Spalte 2; Ansprüche	1-10
Y	EP,A,0 077 752 (SCHERING A.G.) 27. April 1983 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 7, Zeile 25 - Zeile 38 siehe Seite 8, Zeile 9 - Zeile 18; Ansprüche	1-10
X,Y	WO,A,91 12823 (DELTA BIOTECHNOLOGY) 5. September 1991 siehe Seite 3, Absatz 1; Ansprüche 1,11; Beispiele 3,4	1-10

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"B" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Oktober 1993

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

08. 11. 93

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

BERTE, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 93/01705

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 4, 26. Juli 1976, Columbus, Ohio, US; abstract no. 25402a, 'Long-acting drug particles.' siehe Zusammenfassung & JP,A,51 026 213 (TANABE SEIYAKU CO.) 4. März 1976 & ,A,</p> <p>-----</p>	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. Jnales Aktenzeichen

PCT/EP 93/01705

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A-4684479	04-08-87	KEINE	
EP-A-0077752	27-04-83	DE-A- 3141641	28-04-83
		AU-B- 558152	22-01-87
		AU-A- 8916382	21-04-83
		CA-A- 1199577	21-01-86
		JP-B- 4043889	20-07-92
		JP-A- 58079930	13-05-83
		US-A- 4466442	21-08-84
WO-A-9112823	05-09-91	EP-A- 0516732	09-12-92
		GB-A- 2256183	02-12-92
		JP-T- 5504573	15-07-93
JP-A-51026213	04-03-76	KEINE	
-A-		FR-A- 1336182	
		GB-A- 102853	